

【目的】 全血管の 90%以上を占める毛細血管の血管壁にはペリサイトが被覆している。ペリサイトは、血液脳関門の形成・維持に重要であり、これまで中枢神経系におけるペリサイトの機能が精力的に研究されてきた。しかし、末梢組織の毛細血管を被覆するペリサイトの機能に関しては、ほとんど研究が進んでいない。一方、組織が虚血状態に陥ると血管新生が誘導され、虚血組織に新たな血管網を構築する。これまで血管新生では、血管新生因子が血管壁からペリサイトを剥離し、血管の出芽・伸長を促すと考えられてきた。また、癌や糖尿病網膜症などの疾患で起こる病的血管新生では、ペリサイトが新生血管に動員されず、それにより機能的に未熟な血管が形成され、これら疾患の病態を悪化させると考えられている。しかし、血管新生におけるペリサイトの機能とその制御メカニズムに関しては、未だ不明な点が多いのが現状である。我々はこれまで、ゼブラフィッシュ成魚の長時間ライブイメージング法を独自に確立し、成魚皮膚の創傷治癒過程の血管新生における内皮細胞・ペリサイトの動態を数ヶ月に渡って詳細に観察した。その結果、創傷による血管新生の誘導によって、ペリサイトの血管壁からの乖離は認められず、逆にペリサイトは血管内皮細胞とともに増殖し、蛇行血管を構築する内皮細胞を被覆することが分かった。これらの知見は、「血管新生の誘導によってペリサイトは血管壁から乖離し内皮細胞の出芽を促す」という従来から信じられてきた血管新生におけるペリサイトの機能とは明らかに矛盾する。そこで我々は、「生理的血管新生において、ペリサイトは増殖し血管壁を被覆することで、過剰な内皮細胞の出芽を抑え、機能的な血管網の形成に寄与する一方、病的血管新生では、ペリサイトによる血管壁の被覆が起らず、それにより過剰な内皮細胞の出芽が起こり、未熟な血管が形成される」との仮説を立てた。本研究では、本仮説の検証を通して、血管新生におけるペリサイトの真の機能とその制御機構の解明を目的とした。

【方法】 ニトロ還元酵素 (Nitroreductase : NTR) /メトロニダゾール (Metronidazole : MTZ) システムを利用してペリサイトをコンディショナルに除去可能なトランスジェニックゼブラフィッシュを樹立し、ペリサイト存在下及び非存在下における、創傷治癒に伴う血管新生を蛍光ライブイメージングにより解析した。

【結果】 ペリサイト存在下及び非存在下で創傷により血管新生を誘導したところ、ペリサイト存在下のときに比べ、ペリサイト非存在下では、血管枝の出芽数が優位に多かった。また、ペリサイト存在下では、損傷血管は一直線状に伸長し、損傷前と同様に走行する血管を再生したのに対し、ペリサイトを除去した損傷血管は蛇行して伸長し、損傷前と異なる血管ネットワークを形成した。以上の結果から、ペリサイトは血管新生における過剰な出芽を制限するとともに、血管の伸長方向を制御していることが示された。

ペリサイト除去により血管新生における血管枝の出芽が増加する

